

Abteilung für Ernährung und Stoffwechsel
in der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Vorsteher: Professor Dr. Dr. h. c. G. Berg

Serumlaktatspiegel bei biguanidbehandelten Diabetikern in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Sardar Ganawal
aus Ningerhar/Schinwar Afghanistan

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548222_0048

Abteilung für Ernährung und Stoffwechsel
in der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Vorsteher: Professor Dr. Dr. h. c. G. Berg

Serumlaktatspiegel bei biguanidbehandelten Diabetikern in Abhängigkeit von der Nierenfunktion



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Sardar Ganawal
aus Ningerhar/Schinwar Afghanistan

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Berg

Koreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Febr. 1978

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Patienten und Methodik	2
Ergebnisse	3
1. Gruppenvergleich	3
Alter	3
Körpergewicht	4
Harnstoff	4
Kreatinin	4
Kreatinin Clearance	5
Lactat	5
Pyruvat	5
Laktat-Pyruvat-Quotient	6
Blutzucker	6
Biguanidspiegel	6
2. Korrelation	7
a) Phenformingruppe	7
b) Buformingruppe	8
Diskussion	8
Zusammenfassung	10
Tabellen	11
Abbildungen	25
Literatur	30
Danksagung	43
Lebenslauf	44

Bis vor kurzem galt die antihyperglykämische und lipolytische Eigenschaft der Biguanide (10, 48, 50, 78) als vorteilhaft, vor allem bei der Behandlung des adipösen Erwachsenen-Diabetes. Seit einigen Jahren steht im Vordergrund des Interesses der Einfluß der Biguanide auf den Lactatstoffwechsel (32, 44, 45, 48, 50, 56, 61, 63, 77, 78); insbesondere nahm dabei die Diskussion über das mögliche Zustandekommen der lebensbedrohlichen Hyperlactatämie mit metabolischer Azidose (Lactatazidose) in jüngster Zeit zu (1, 5, 14, 17, 20 - 22, 24 - 27, 29, 33, 34-38, 49, 52, 54, 55, 58, 59, 63, 75, 80).

Die bislang erschienen Publikationen weisen eher den Charakter kasuistischer Berichte auf. Jedoch scheint unumstritten, daß bei der Entstehung der Lactatazidose eine mehr oder minder ausgeprägte Niereninsuffizienz mit Retention harnpflichtiger Substanzen eine maßgebliche Rolle spielt. Als Kontraindikation für die Anwendung von Biguaniden gilt eine Einschränkung der Nierenleistung mit einem Serumkreatininspiegel von über 1,2 mg/100 ml sowie einer Verminderung der Kreatinin-Clearance von kleiner 90 ml/min. Systematische Untersuchungen bezüglich Lactatspiegel, Biguanidtherapie und eingeschränkter Nierenfunktion liegen bislang jedoch nicht vor. Die meisten Autoren (3, 30, 41, 51, 57) konnten bei übergewichtigen Alters-Diabetikern über die ohnehin vorhandene Hyperlactatämie (64) keinen weiteren Anstieg des Lactats unter Therapie mit Biguaniden feststellen. Widersprüchliche Befunde erhob jedoch Natrass (61); er fand einen signifikanten Anstieg des Lactatspiegels unter Biguanidapplikation. Ob und in welchem Ausmaß die Nierenfunktion dabei eine maßgebliche Rolle spielt, wurde jedoch nicht untersucht.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob durch regelmäßige Einnahme von biguanidhaltigen Präparaten in Abhängigkeit von der Nierenfunktion eine Beeinflussung des Serum-lactatspiegels erfolgt.

Patienten und Methoden:

Insgesamt wurden 89 Diabetiker, welche mindestens 1 Monat lang regelmäßig Biguanide einnahmen, untersucht. 41 dieser Patienten (17 Männer und 24 Frauen) erhielten Phenformin und 49 Patienten (20 Männer und 29 Frauen) Buformin. Bei jedem Patient wurde Alter, Körpergewicht und Größe, Dauer und Dosis der Biguanid-medikation und evtl. Begleitmedikationen protokolliert. Im ungestauten venösen Blut wurden morgens nüchtern folgende Parameter bestimmt: Harnstoff und Kreatinin mittels Analysenautomaten der Firma Technicon (SMAC), Pyruvat enzymatisch (16) und Lactat mit Zytocrom B 2 im Lactatautoanalyzer der Firma La Roche (39, 67) sowie die Serumkonzentrationen von Phenformin und Buformin (für die Bestimmung der Phenforminkonzentrationen im Serum danken wir Herrn Hrstka, Firma Boehringer, Mannheim, und für die Buformin-Bestimmung Herrn Dr. Beckmann, Chemie Grünenthal, Stolberg). Außerdem wurde ein Blutzuckertagesprofil mit 3 Einzelwerten um 8 Uhr, 11 Uhr und 14 Uhr mit der Hexokinase-methode aus Kapillarblut (71) durchgeführt.

Errechnet wurde zudem der Lactat-Pyruvat-Quotient und die Kreatinin-Clearance(C_{cr}) nach folgender Formel:

$$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht in kg}}{72 \times \text{Serum Kreatinin}} = C_{cr} \text{ ml/min.}$$

Die errechnete Kreatinin Clearance (23) hat sich bei uns bestens bewährt, sie korreliert ($r = 0,95$) mit der gemessenen Kreatinin Clearance im 24-Stunden-Urin; außerdem werden Sammelfehler von seiten der Patienten ausgeschlossen.

In Tabelle 1 sind Geschlecht, Alter, Broca-Gewicht, Diagnosen und Medikamenteneinnahmen für diejenigen Patienten, welche Phenformin und in Tabelle 2 für diejenigen, welche Buformin einnahmen, protokolliert.

Als Kontrolle dienten uns 23 Diabetiker, welche keine Biguanide einnahmen. Die einzelnen Daten dieser Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Die statistische Auswertung wurde mittels eines elektronischen Tischrechners (alphatronic, Firma Diehl) durchgeführt, dabei kam der Kolmogoroff-Smirnow-Test, der t-Test für homogene und heterogene Varianzen, der U-Test von Mann und Whitney sowie die Regressionsanalyse und die Korrelationsanalyse nach Spearman zur Anwendung (69).

Ergebnisse

1. Gruppenvergleich

Die Einzelergebnisse der blutchemischen Befunde sind in Tabelle 4, 5 und 6 protokolliert.

Alter:

In der phenforminbehandelten Gruppe lag das mittlere Lebensalter bei $61,3 \pm 9,3$ Jahren. Das Alter derjenigen Patienten, welche Buformin

einnahmen, betrug $63,7 \pm 9,5$ Jahre. Die nicht mit Biguaniden behandelten Patienten waren durchschnittlich $64,3 \pm 15,8$ Jahre alt. Statistisch erfaßbare Unterschiede ergaben sich nicht.

Körpergewicht:

Die Patienten, welche Phenformin einnahmen, hatten ein mittleres Körpergewicht von $72,15 \pm 14,11$ kg und das Patientenkollektiv, welches Buformin einnahm $72,66 \pm 16,82$ kg. Die Patienten der Kontrollgruppe waren im Mittel $63,1 \pm 10,5$ kg schwer. Der Unterschied war sowohl gegenüber der Phenformin- als auch gegenüber der Buformingruppe signifikant ($p < 0,01$).

Harnstoff:

Als Serum-Harnstoffkonzentration fand sich in der Phenformin-Gruppe $29,14 \pm 16,87$ mg/100 ml; in der Buformingruppe waren die Einzelwerte nicht normal verteilt, der Median lag bei 35,0 ($27 - 32$)mg/100 ml. Die Harnstoffkonzentration des Kontrollkollektivs war ebenfalls nicht normal verteilt, als Median ergab sich 27,0 ($20 - 34$)mg/100 ml. Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen konnten nicht gefunden werden.

Kreatinin:

Die höchste gemessene Kreatininkonzentration in der Phenformin-Gruppe lag bei $1,7$ mg/100 ml; der mittlere Kreatininspiegel in dieser Gruppe lag bei $1,07 \pm 0,27$ mg/100 ml. In der Buformin-Gruppe wurde die höchste Konzentration mit $4,36$ mg/100 ml gefunden. Die Einzelwerte waren in dieser Gruppe nicht normal verteilt, der Median lag bei 1,0 ($0,95 - 1,10$)mg/100 ml.

Der Median in der nicht mit Biguaniden behandelten Gruppe war bei 1,0 (0,7 - 1,1)mg/100 ml. Statistisch ergab sich kein Unterschied.

Kreatinin Clearance:

Der Median der errechneten Kreatinin Clearance (23) lag bei den Patienten, welche Phenformin erhielten bei 72,2 (60,4 - 82,1)ml/min. und bei den Patienten, welche Buformin einnahmen bei 74,4 (66,3 - 80,0)ml/min. In der Phenformingruppe war die niedrigste Kreatinin Clearance bei 38,6 ml/min. und in der Buformingruppe bei 10,64 ml/min. In der Kontrollgruppe wurde eine Kreatinin Clearance von 64,5 (55,0 - 94,3)ml/min. gefunden. Signifikanzen ergaben sich nicht.

Lactat:

Die Mehrzahl der gefundenen Serumlactatwerte lagen im oberen Normbereich (Norm 6 - 16 mg/100 ml). In der Phenformingruppe wurden 5 Hyperlactatämien (30mg/100ml) geringen Ausmaßes gesehen. Die höchste Konzentration fand sich bei 37,9 mg/100 ml. Der Median in dieser Gruppe betrug 16,7 (14,0 - 19,4)mg/100ml. In der Buformingruppe wurden 2 Hyperlactatämien beobachtet, eine davon mit 62,8 mg/100ml. Der Median betrug 16,6 (14,5 - 19,0) mg/100ml. Gegenüber der Lactatkonzentration der Vergleichsgruppe (Mittelwert 15,6 $\pm$ 3,2) konnten keine statistisch zu verifizierenden Unterschiede gefunden werden.

Pyruvat:

In der Phenformingruppe war der mittlere Pyruvat Spiegel mit 0,85 (0,73 - 0,93)mg/100ml geringfügig erhöht (Norm 0,35 - 0,60 mg/100ml).

In der Buformingruppe betrug der Median des Pyruvats 0,73 (0,62 - 0,90) mg/100 ml. Die mittlere Pyruvatkonzentration lag bei $0,69 \pm 0,18$ mg/100 ml. Sie unterschied sich signifikant ($p < 0,01$) von der Phenformingruppe, jedoch nicht von der Buformingruppe.

Lactat-Pyruvat-Quotient:

Der Lactat-Pyruvat-Quotient lag in beiden Gruppen deutlich über 10 (Norm bis 10). Die Einzelwerte der mit Phenformin behandelten Gruppe waren normal verteilt, das arithmetische Mittel betrug $22,39 \pm 7,09$. Die Einzelwerte der buforminbehandelten Gruppe waren nicht normal verteilt, als Median fand sich 21,8 (18,1 - 26,7). Statistisch faßbare Unterschiede zu der Kontrollgruppe ($24,0 \pm 7,4$) konnten nicht gefunden werden.

Blutzucker:

Auch bezüglich der Blutzuckerkonzentrationen waren keine Unterschiede nachweisbar. Für die statistische Analyse wurde das arithmetische Mittel von 3 täglichen Blutzuckermessungen zugrunde gelegt, wobei die Blutzuckerbestimmungen um 8 Uhr, 11 Uhr und 14 Uhr erfolgten. Die mittleren Blutzuckerkonzentrationen bei denjenigen Patienten, welche Phenformin bekamen, lag bei $190 \pm 75,6$ mg/100 ml und bei denjenigen Patienten, welche Buformin einnahmen bei $192,6 \pm 58,3$ mg/100 ml. Die mittlere Blutzuckerkonzentration beim Kontrollkollektiv lag bei $188,8 \pm 49,8$ mg/100 ml und war gegenüber den biguanidbehandelten Patienten nicht unterschiedlich.

Biguanidspiegel:

Der mittlere Phenforminspiegel betrug 72 ng/ml; der 95 %ige Vertrauensbereich erstreckte sich von 94 - 102 ng/ml. Die therapeutische

Phenforminkonzentration im Serum wird bis 200 ng/ml angegeben. Nur 1 Patient (Nr. 27) lag über diesem Wert (384 ng/ml). Der mittlere Buforminspiegel lag bei 93 ng/ml mit einem 95%igen Vertrauensbereich von 33 - 111 ng/ml. Therapeutisch wird ein Spiegel bis 200 ng/ml erreicht. Bei einem Patient (Nr. 25) wurde ein extrem hoher Buforminspiegel mit 22.322 ng/ml gemessen; dabei handelt es sich aber vermutlich um eine mögliche Indifferenz mit einem Pharmakon. Dieser Extremwert wurde für die statistische Analyse nicht berücksichtigt. Bei den Patienten Nr. 7, 14, 18, 20, 21, 22, 26, 28, 30, 36, 40 und 47 konnte teilweise eine deutliche Erhöhung der Buforminkonzentration im Serum gefunden werden. Bei 15 Patienten gelang kein Konzentrationsnachweis von Buformin obwohl die Patienten glaubhaft versicherten, ihre Biguanidpräparate regelmäßig eingenommen zu haben. Diese Nullkonzentrationen gingen in die Statistik mit ein. Die Ergebnisse und die statistischen Analysen für die Kontroll-, Phenformin- und Buformingruppen sind in Tabelle 7 dargestellt.

2. Korrelation

a. Phenformingruppe:

Abhängigkeiten ergaben sich zwischen der Phenforminkonzentration und dem Serumharnstoff ($y = 44,48 + 1,49x$; $r = 0,3858$; $0,01 > p > 0,05$) (Abb. 1) sowie zwischen dem Lactat-Pyruvat-Quotienten und dem Körpergewicht ($y = 8,381 + 0,1941x$; $r = 0,3910$; $0,01 > p > 0,05$) (Abb. 2). Dagegen waren keine unerwarteten Abhängigkeiten zwischen der Phenforminkonzentration und den anderen Parametern zu erkennen. Insbesondere ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Lactatspiegel und der Höhe der Phenforminkonzentration (Tabelle 8).

b. Buformingruppe:

Keine Korrelationen konnten zwischen dem Buforminspiegel im Serum und den anderen Parametern gefunden werden. Eine Beziehung ergab sich nur zwischen dem Lactatspiegel bzw. dem Lactat-Pyruvat-Quotient und dem Serumkreatinin ($y = 4,96 + 12,77x$; $r = 0,3301$; $0,01 > p > 0,05$) (Abb. 3) bzw. ($y = 8,73 + 15,37x$; $r = 0,2856$; $0,01 > p > 0,05$) (Abb. 4) und dem Lactat und der mittleren Blutzuckerkonzentration ($y = 153,56 + 1,99x$; $r = 0,3220$; $0,01 > p > 0,05$) (Abb. 5). Die einzelnen Korrelationen sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Diskussion

Die blutzuckersenkende Wirkung von Biguaniden wurde bereits 1929 tierexperimentell dokumentiert (46, 70) aber erst 30 Jahre später als orales Antidiabetikum in die Humanmedizin eingeführt (65, 76). In letzter Zeit wurde zunehmend von dem Gebrauch der Biguanide wegen der Gefahr der Lactazidose gewarnt und die Kontraindikationen erweitert (4). Beim Menschen erfolgt die Elimination von Buformin (Butylbiguanid) zu 70 - 80 % (7, 13, 19, 41) und von Phenformin zu 30 - 54 % (2, 8) über die Niere, weswegen bei niereninsuffizienten Patienten eine verzögerte renale Ausscheidung mit der Gefahr der Kumulation resultiert (6, 9, 12, 47, 62).

Tierexperimentell konnte nach Verabreichung von hohen Biguanid-dosen ein Lactatanstieg beobachtet werden (18, 43, 53). Dabei sollen die Biguanide eine direkte Hemmwirkung auf die Enzyme der Atmungskette besitzen (31, 66, 74, 81), wobei die blutzuckersenkende Wirkung auf einer Verminderung der Glukoseoxydation bei gleichzeitiger Steigerung der anaeroben Glykolyse zurückzuführen ist (sogenannte Glykolysetheorie). In vitro und tierexperimentell mit

unphysiologisch hohen, teilweise toxischen Biguaniddosen konnte eine Hemmung der Zellatmung mit Erhöhung des Lactat-Pyruvat-Quotienten tatsächlich nachgewiesen werden (11, 53, 72, 73). Dabei waren die verwendeten Biguanidkonzentrationen 10 - 100 fach höher als die Plasmakonzentrationen von biguanidbehandelten Diabetikern (6).

Beim Menschen fanden die meisten Autoren unter therapeutischen Biguaniddosen keinen Anstieg des Lactats (4, 30, 41, 51, 57, 64). Vereinzelt wird jedoch auch beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz über einen Lactatanstieg berichtet (61). Allerdings weisen auch diabetische Patienten ohne Biguanidmedikation per se eine geringe Erhöhung des Lactatspiegels auf (15).

In unserem untersuchten Kollektiv lag der mittlere Lactatspiegel in dem Bereich, den man auch bei nicht mit Biguaniden behandelten Diabetikern findet (15, 64) obwohl einige dieser Patienten erhöhte Kreatininwerte im Serum und eine verminderte Kreatinin Clearance hatten. Hyperlactatämien von über 30 mg/100 ml wurden mehrfach gesehen, ohne daß sich statistisch ein Zusammenhang mit der Nierenfunktion ergab. Allerdings bot derjenige Patient mit der höchstgemessenen Lactatkonzentration (62, 8 mg/100 ml) eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einem Serumkreatinin von 1, 8 mg/100 ml und einer Kreatinin Clearance von 31, 02 ml/min. Andererseits hatte derjenige Patient mit dem höchsten Kreatininspiegel (4, 36 mg/100 ml) und einer Kreatinin Clearance von 10, 64 ml/min. nur eine geringfügige Hyperlactatämie von 23, 1 mg/100 ml. Keine Korrelationen konnten mit dem Serumbiguanidspiegel und der Lactatkonzentration gefunden werden. Der Lactat-Pyruvat-Quotient dagegen war nahezu durchwegs erhöht.

Die Utilisation des endogen anfallenden und auch des exogen zugeführten Lactat wird von Biguaniden nicht gehemmt (6, 68). Somit muß infrage gestellt werden, ob die Erhöhung des Lactat-Pyruvat-Quotienten allein auf die Biguanidwirkung zurückzuführen ist.

Beim Zustandekommen der Lactatazidose müssen noch andere Faktoren als eine eingeschränkte Nierenfunktion im Spiele sein. Möglicherweise solche Ereignisse, welche auch ohne Biguanideinwirkung zu einer Lactatazidose führen würden, wie z. B. alle Zustände mit allgemeiner Gewebshypoxie. Ob allerdings dabei den Biguaniden eine möglicherweise additive oder gar potenzierende Wirkung zuzuschreiben ist, muß zunächst noch offen bleiben.

Zusammenfassung

Bei insgesamt 89 Diabetikern, welche mindestens 1 Monat lang regelmäßig Biguanide einnahmen, wurde im venösen Blut Lactat, Pyruvat, Kreatinin, Harnstoff, Blutzucker und die Serumkonzentrationen von Phenformin bzw. Buformin analysiert. Die Kreatinin Clearance sowie der Lactat-Pyruvat-Quotient wurden rechnerisch ermittelt. Alter, Körpergewicht und -größe und Dauer der Medikation wurden protokolliert.

Als Kontrolle dienten 23 Diabetiker, welche keine Biguanide einnahmen.

Bei nahezu allen Patienten konnte eine zumeist geringgradige Hyperlactatämie gefunden werden; Hyperlactatämien wurden auch in der Kontrollgruppe beobachtet; signifikante Unterschiede konnten nicht gefunden werden. Es ergab sich keine Beziehung zwischen der Nierenfunktion, dem Serumlactatspiegel und der Biguanidkonzentration.

Tabelle 1: Diagnosen (außer Diabetes mellitus), Alter, Geschlecht, Broca-Gewicht und Biguanideinnahme bei den 41 Diabetikern, welche Phenformin einnahmen.

Nr.	Initialen	Diagnosen(außer Diabetes mellitus)	Alter	Geschlecht	Broca-Gewicht	Biguanid-therapie (Jahre)	Biguanid-Dosis (mg/d)
1.	D. M.	Chron. obstr. Bronchitis Fettleber	67	W	- 3,5	6	150
2.	M. M.	Pyelonephritis Hypertonie	56	W	0	1	50
3.	A. G.	Grauer Star	61	W	+ 34	3	100
4.	I. T.	Allg. Arterio-sklerose	61	W	- 4	2	50
5.	R. H.	Allg. Arterio-sklerose, diab. Gangrän	59	M	+ 2,5	3	100
6.	D. F.	Allg. Arterio-sklerose, diab. Nephropathie	52	W	- 7	1	100
7.	M. F.	Hypertonie	55	W	+ 51	0,5	100
8.	R. G.	Hyperuricämie	57	M	- 10	3	200
9.	B. K.	Allg. Arterio-sklerose, Herz-insuffizienz	59	W	+ 6	11	100
10.	S. P.	Cerebralsklerose	73	M	+ 1	1 Mon.	150
11.	J. S.	diab. Gangrän	65	M	+ 15	0,5	100
12.	R. S.	Cholelithiasis	54	M	0	6	150
13.	R. R.	Lebercirrhose	59	M	- 2	4	50
14.	A. E.	Hypertonie	67	W	+ 6	2	150
15.	A. A.	Hypertonie Mamma-Ca	59	W	+ 20,6	3	100
16.	H. N.	Coronare Herz-krankheit, Pyelonephritis	70	W	+ 26	4	100
17.	A. S.	-	70	W	- 7	10	50
18.	A. F.	Leberepithelverfettung	39	M	+ 14	2	50

Fortsetzung Tabelle 1:

Nr.	Initialen	Diagnosen(außer Diabetes mellitus)	Alter	Geschlecht	Broca-Gewicht	Biguanidtherapie (Jahre)	Biguanid-Dosis (mg/d)
19.	G. N.	Allg. Arteriosklerose, z. N. Myocardinfarkt	70	M	+ 5, 3	10	50
20.	N. N.	diab. Retinopathie Anämie	56	M	- 1	2	100
21.	E. W.	Hypertonie, Herzinsuffizienz	78	W	0	1 Monat	50
22.	F. W.	Z. n. Myocardinfarkt	70	M	+ 3	1 Monat	100
23.	K. H.	-	65	M	- 8	4 Monate	100
24.	A. H.	Allg. Arteriosklerose	62	W	0	3	150
25.	K. T.	-	66	M	+ 9	3	150
26.	W. K.	Glaukom	56	W	+ 8	2	100
27.	B. S.	Glaukom	69	W	+ 4, 6	1	100
28.	M. K.	Herzinsuffizienz	47	W	+ 21	0, 5	50
29.	F. W.	Catarakt	72	M	+ 6	1	100
30.	E. B.	Glaukom	56	W	+ 30	7	100
31.	P. H.	Hypertonie, Chron. Emphysebronch.	67	M	+ 26, 5	1 Monat	100
32.	H. M.	diab. Retinopathie	72	M	+ 1	10	100
33.	G. W.	Cor. Herzkrankh.	45	W	+ 23, 5	2	100
34.	R. S.	Hypertonie, Z. n. Myocardinfarkt	49	M	+ 12	2	100
35.	T. S.	Hyperlipoproteinämie	48	W	+ 25	2	50
36.	H. S.	-	66	W	+ 2	1 Monat	50
37.	K. F.	-	77	W	- 3	1	100
38.	K. H.	Allg. Arteriosklerose, Herzinsuff.	64	W	+ 3	3	50
39.	P. G.	Allg. Arteriosklerose	74	M	+ 3, 5	3	50
40.	A. R.	Allg. Arteriosklerose, diab. Retinopath.	46	W	-10	3	50
41.	B. S.	Glaukom	55	W	+ 26	2	100

Tabelle 2: Diagnosen (außer Diabetes mellitus), Alter, Geschlecht, Broca-Gewicht und Biguanideinnahme bei den 49 Diabetikern, welche Buformin einnahmen.

Nr.	Initialen	Diagnosen (außer Diabetes mellitus)	Alter	Geschlecht	Broca-Gewicht	Biguanid-therapie (Jahre)	Biguanid-dosis (mg/d)
1.	L. M.	Allg. Arteriosklerose, Herzinsuff.	67	m	+ 6	2	400
2.	L. S.	Allg. Arteriosklerose, Herzinsuff.	61	w	+ 30	3	300
3.	E. B.	Allg. Arteriosklerose, Coronare Herzkrankheit	60	m	+ 5	1	300
4.	C. W.	diab. Retinopathie	67	w	- 4	3	400
5.	B. F.	diab. Retinopathie	69	w	- 1	1, 5	200
6.	F. W.	Glaukom	64	w	+ 13	6	300
7.	C. Z.	Hypertonie Herzinsuffizienz	59	w	+ 20	1 Monat	300
8.	M. G.	Hypertonie Hepatopathie	53	m	+ 7	1 Monat	300
9.	E. B.	Ulcus ventriculi	49	m	- 18	1 Monat	200
10.	F. K.	Z. n. Myocardinf.	57	m	+ 11	1 Monat	200
11.	E. H.	Z. n. Myocardinf.	66	w	+ 23	1	300
12.	M. A.	Allg. Arteriosklerose	72	w	+ 15	3	300
13.	F. W.	Hypertonie	79	w	+ 24	5	100
14.	K. H.	diab. Nephropathie	77	m	- 30	10	200
15.	A. M.	Allg. Arteriosklerose	69	w	- 2, 5	1 Monat	200
16.	J. L.	diab. Gangrän	73	m	- 15	8	200
17.	M. H.	Z. n. Myocardinf.	63	m	+ 7	10	200
18.	K. S.	diab. Nephropathie	70	w	- 10	3	200
19.	H. W.	Herzinsuffizienz Anämie	58	m	+ 10	3	200
20.	H. N.	Z. n. Lungenembolie	57	w	+ 17, 5	1	200

Fortsetzung Tabelle 2:

Nr.	Initialen	Diagnosen (außer Diabetes mellitus)	Alter	Geschlecht	Broca-Gewicht	Biguanidtherapie (Jahre)	Biguaniddosis (mg/d)
21.	M. H.	Parkinsonismus	64	w	+ 10,5	2	300
22.	L. S.	Hypertonie Coronare Herzkrankh.	76	w	+ 1	1 Monat	200
23.	M. G.	Thrombopenie	48	w	- 18	10	200
24.	G. S.	Cholecystitis	85	w	+ 5	3	200
25.	M. W.	V. a. Lungen-Ca	49	m	+ 49	2	200
26.	R. L.	Cerebralsklerose	55	m	+ 7	6	200
27.	M. R.	Hypertonie Herzinsuffizienz	69	w	- 5	10	200
28.	H. P.	Lebercirrhose Herzinsuffizienz	68	m	- 7	2	200
29.	B. N.	Hypertonie Coronare Herzkrankh.	68	w	+ 1	3	200
30.	J. D.	Allg. Arteriosklerose	65	m	+ 2	1	200
31.	E. G.	Hypertonie Glaukom	56	w	+ 30	3	200
32.	L. H.	Hypertonie	47	w	+ 39	2	200
33.	A. E.	Fettleber, Coronare Herzkrankh.	59	w	- 2	1 Monat	300
34.	B. S.	Herzinsuffizienz Hepatopathie	73	w	+ 14	3	200
35.	F. F.	Allg. Arteriosklerose, Hypertonie	69	m	- 3	9	100
36.	A. S.	Coronare Herzkrankheit	74	w	- 9	1 Monat	200
37.	A. S.	Hypertonie	75	w	- 5	3	300
38.	E. A.	Chron. rez. Pankreatitis	40	m	- 7	3 Monate	200
39.	A. D.	Hypertonie	62	w	+ 7	2	300
40.	A. H.	Herzinsuffizienz Hypertonie	54	w	- 4	1 Monat	200
41.	B. D.	Herzinsuffizienz	64	w	+ 1	1	200

Fortsetzung Tabelle 2:

Nr.	Initialen	Diagnosen (außer Diabetes mellitus)	Alter	Geschlecht	Broca-Gewicht	Biguanidtherapie (Jahre)	Biguaniddosis (mg/d)
42.	K. L.	-	64	w	+ 29	0,5	200
43.	E. S.	Herzinsuffizienz Hypertonie	70	w	- 4	10	100
44.	P. L.	Allg. Arteriosklerose	71	m	+ 10	1 Monat	300
45.	R. F.	Allg. Arteriosklerose, Anämie	55	m	+ 12	1 Monat	400
46.	W. D.	Fettleber, Pickwick-Syndrom	52	m	+ 56	0,5	300
47.	A. K.	Allg. Arteriosklerose	76	m	+ 6	1 Monat	200
48.	H. G.	Cataracta	70	m	+ 8	1	200
49.	W. U.	Lebercirrhose	54	m	+ 4,5	1 Monat	300

Tabelle 3: Diagnosen (außer Diabetes mellitus), Alter, Geschlecht, Broca-Gewicht und Diabetes-Therapie bei 23 Patienten, welche keine Biguanide einnahmen.

Nr.	Initialen	Diagnosen (außer Diabetes mellitus)	Alter	Geschlecht	Broca-Gewicht	Diabetes-Therapie
1.	E. S.	-	23	m	- 15	40 E Depot-Insulin
2.	D. F.	-	72	m	- 12	15 mg Glibenclamid
3.	A. A.	Chron. rez. Pan- kreatitis	49	m	- 9	26 E Depot-Insulin
4.	B. G.	Coronare Herz- krankheit	74	w	+ 20	24 E Depot-Insulin
5.	K. S.	-	80	w	- 2	5 mg Glibenclamid
6.	F. E.	Allg. Arteriosklerose, Pyelonephrit.	73	w	+ 14	36 E Depot-Insulin
7.	B. M.	Pyelonephritis	21	w	- 10	40 E Depot-Insulin
8.	H. S.	Hypertonie, chron. Pyelonephritis	66	w	- 3	32 E Depot-Insulin
9.	E. N.	Cor. Herzkrankheit Leberzirrhose	84	w	+ 1	68 E Depot-Insulin
10.	E. E.	diab. Retinopathie	60	w	+ 3	52 E Depot-Insulin
11.	A. R.	diab. Retinopathie	68	w	+ 7	40 E Depot-Insulin
12.	M. G.	-	72	w	- 2	5 mg Glibenclamid
13.	L. B.	diab. Retinopathie Hypertonie	73	m	- 8	8 mg Glisoxepid
14.	H. B.	diab. Retinopathie	66	m	+ 2	10 mg Glibenclamid
15.	K. M.	Hypertonie, Encephalomalacia	65	w	+ 9	60 E Depot-Insulin
16.	M. H.	Bronchial-Ca(met)	69	w	+ 12	10 mg Glibenclamid
17.	M. H.	Fettleber, Herzinsuffizienz	66	w	+ 9	24 E Depot-Insulin
18.	F. D.	Herzinsuffizienz	47	w	+ 15	72 E Depot-Insulin
19.	M. D.	Lebercirrhose	63	w	- 7	48 E Depot-Insulin
20.	B. L.	-	74	w	+ 4	24 E Depot-Insulin
21.	J. M.	-	63	w	+ 8	36 E Depot-Insulin
22.	L. S.	Hypertonie	77	w	+ 6	48 E Komb-Insulin
23.	O. M.	Cor. Herzkrankh.	73	w	+ 12	52 E Depot-Insulin

Tabelle 4: Einzelergebnisse der blutchemischen Befunde bei
23 Diabetikern ohne Biguanidmedikation.

Nr.	Initialen	Harnstoff mg/dl	Kreatinin mg/dl	Kreatinin Clearance ml/min.	Lactat mg/dl	Pyruvat mg/dl	L/P Quotient	mittlerer Blutzucker mg/dl
1.	E. S.	16	1,0	94,3	13,7	0,74	18,5	138
2.	D. F.	20	1,1	48,2	19,5	0,62	31,5	258
3.	A. A.	10	0,6	128,9	16,8	0,88	19,1	242
4.	B. G.	17	0,9	71,3	19,4	1,10	17,6	206
5.	K. S.	26	0,7	64,3	11,9	0,71	16,8	156
6.	F. E.	33	1,5	43,4	12,3	0,73	16,8	97
7.	B. M.	10	0,7	132,2	11,5	0,76	15,1	223
8.	H. S.	26	2,4	21,0	16,8	1,00	16,8	230
9.	E. N.	10	0,6	66,1	18,6	1,00	18,6	248
10.	E. E.	28	1,2	59,3	16,5	0,70	23,6	131
11.	A. R.	8	0,7	98,6	12,6	0,63	20,0	234
12.	M. G.	22	0,7	64,8	21,4	0,48	44,6	125
13.	L. B.	31	1,5	37,2	12,2	0,60	20,3	226
14.	H. B.	29	1,4	54,3	14,2	0,73	19,5	280
15.	K. M.	41	0,7	110,1	22,1	0,66	33,5	158
16.	M. H.	58	1,1	64,5	12,2	0,55	22,2	184
17.	M. H.	34	1,1	59,8	17,8	0,65	27,4	223
18.	F. D.	27	0,7	134,7	14,6	0,57	25,6	200
19.	M. D.	38	1,0	55,0	13,7	0,43	31,9	113
20.	B. L.	21	0,8	57,3	12,5	0,41	30,5	170
21.	Z. M.	68	0,9	95,1	18,3	0,60	30,5	147
22.	L. S.	160	2,2	30,2	13,4	0,66	20,3	175
23.	O. M.	64	1,1	65,1	17,0	0,54	31,5	152

Tabelle 5: Einzelergebnisse der blutchemischen Befunde bei denjenigen 41 Patienten, welche Phenformin einnahmen. (Für die Bestimmung der Phenforminkonzentration im Serum danken wir Herrn Dr. Hrstka, Firma Boehringer, Mannheim).

Nr.	Initialen	Harnstoff mg/dl	Kreatinin mg/dl	Kreatinin Clearance ml/min.	Lactat mg/dl	Pyruvat mg/dl	L/P Quotient	mittlerer Blutzucker mg/dl	Phen- formin mg/ml
1.	D. M.	16	0,8	80,5	13,1	0,78	16,8	204	108
2.	M. M.	41	1,7	38,6	13,6	0,48	28,3	202	102
3.	A. G.	11	0,8	128,9	15,4	0,38	40,5	204	72
4.	I. T.	10	1,2	47,7	13,1	0,60	21,8	174	41
5.	R. H.	28	1,1	69,6	17,3	0,98	17,7	125	144
6.	D. F.	16	1,5	54,8	12,0	0,55	21,8	142	38
7.	M. F.	37	0,8	168,4	19,5	0,66	29,5	248	111
8.	R. G.	54	0,8	87,2	21,0	0,88	23,9	234	183
9.	B. K.	23	0,8	87,2	23,8	1,13	21,1	103	159
10.	S. P.	11	1,0	69,8	14,0	0,41	34,2	185	75
11.	J. S.	36	1,4	59,5	14,6	0,80	18,3	242	195
12.	R. S.	33	1,3	69,2	14,3	0,35	40,9	126	117
13.	R. R.	21	0,9	95,5	16,3	0,85	19,2	116	27
14.	A. E.	18	0,7	106,1	19,4	1,15	16,9	112	54
15.	A. A.	41	0,7	137,6	14,0	1,10	12,7	176	75
16.	H. N.	54	1,2	68,1	13,8	0,64	21,6	144	66
17.	A. S.	45	0,8	82,1	11,3	0,66	17,1	123	52
18.	A. F.	9	1,0	115,0	20,0	0,85	23,5	210	9
19.	G. N.	40	1,5	45,6	24,1	1,46	16,5	127	111
20.	N. N.	12	1,1	65,8	14,5	0,97	15,0	294	63
21.	E. W.	30	1,0	42,5	12,5	0,88	14,2	192	69
22.	F. W.	57	0,9	71,3	19,0	0,73	26,0	234	74
23.	K. H.	28	0,7	80,4	10,3	0,89	10,5	408	96

Fortsetzung Tabelle 5:

Nr.	Initialen	Harnstoff mg/dl	Kreatinin mg/dl	Kreatinin Clearance ml/min.	Lactat mg/dl	Pyruvat mg/dl	L/P Quotient	mittlerer Blutzucker mg/dl	Phen- formin mg/ml
24.	A. H.	22	0,9	59,0	8,1	0,79	10,3	194	69
25.	K. T.	34	1,3	62,5	22,2	0,93	23,9	125	192
26.	W. K.	18	1,2	68,1	37,9	1,56	24,3	201	108
27.	B. S.	29	1,3	44,5	30,5	0,99	30,8	119	384
28.	M. K.	15	0,7	157,3	35,5	1,84	19,3	246	25
29.	F. W.	10	1,0	70,8	13,5	0,71	19,0	237	69
30.	E. B.	15	1,0	108,1	17,7	0,89	19,9	111	40
31.	P. H.	50	1,3	81,5	35,5	1,20	29,6	188	46
32.	H. M.	28	1,2	57,5	17,8	0,86	20,7	95	81
33.	G. W.	35	1,0	114,3	18,3	0,76	24,1	216	102
34.	R. S.	68	1,2	90,6	12,6	0,59	21,4	141	50
35.	T. S.	12	1,1	87,1	17,1	0,93	18,4	435	9
36.	H. S.	14	1,0	76,8	9,8	0,59	16,6	140	72
37.	K. F.	31	1,0	44,2	14,7	0,76	19,3	198	9
38.	K. H.	17	1,0	80,0	36,6	1,11	33,0	171	40
39.	P. G.	80	1,6	37,6	21,6	0,97	22,3	325	93
40.	A. R.	21	1,1	71,2	25,9	0,96	26,0	197	47
41.	B. S.	25	1,6	66,4	16,7	0,55	30,4	124	126

Tabelle 6: Einzelergebnisse der blutchemischen Befunde bei denjenigen 49 Patienten, welche Buformin einnahmen. (Für die Bestimmung der Buforminkonzentration im Serum danken wir Herrn Dr. Beckmann, Chemie Grünenthal, Stolberg).

Nr.	Initialen	Harnstoff mg/dl	Kreatinin mg/dl	Kreatinin Clearance ml/min.	Lactat mg/dl	Pyruvat mg/dl	L/P Quotient	mittlerer Blutzucker mg/dl	Buformin mg/ml
1.	L. M.	11	1, 1	83, 9	12, 1	0, 67	18, 1	104	123
2.	L. S.	25	0, 9	104, 9	19, 0	1, 13	16, 8	292	0
3.	E. B.	14	1, 2	93, 0	9, 4	0, 59	15, 9	136	0
4.	C. W.	44	1, 2	50, 3	16, 5	0, 38	43, 4	149	0
5.	B. F.	24	0, 9	80, 0	6, 6	0, 54	12, 3	221	107
6.	F. W.	21	1, 0	68, 6	11, 9	0, 62	19, 2	257	111
7.	C. Z.	67	1, 8	56, 3	28, 0	0, 92	30, 4	242	735
8.	M. G.	27	1, 1	77, 1	14, 5	0, 34	42, 7	196	238
9.	E. B.	22	1, 0	70, 0	15, 0	0, 90	16, 7	96	0
10.	F. K.	59	0, 8	113, 8	16, 4	0, 88	18, 6	168	0
11.	E. H.	39	0, 9	97, 1	12, 0	0, 62	19, 4	190	27
12.	M. A.	42	0, 8	88, 5	18, 0	0, 82	21, 9	125	50
13.	F. W.	18	0, 8	82, 6	10, 4	0, 47	22, 1	221	0
14.	K. H.	32	4, 4	10, 6	23, 1	0, 26	88, 9	280	938
15.	A. M.	42	0, 7	101, 0	14, 0	0, 85	16, 5	195	115
16.	J. L.	28	1, 8	31, 0	62, 8	2, 25	27, 9	322	0
17.	M. H.	16	1, 1	78, 8	31, 0	1, 16	26, 7	304	0
18.	K. S.	43	2, 0	21, 4	25, 0	0, 66	37, 9	215	242
19.	H. W.	12	1, 1	94, 2	12, 4	0, 58	21, 4	134	68
20.	H. N.	44	1, 1	80, 2	14, 8	0, 62	23, 9	190	319
21.	M. H.	22	1, 0	74, 2	8, 7	0, 67	13, 0	138	530
22.	L. S.	43	0, 7	80, 0	10, 3	0, 47	21, 8	200	1021
23.	M. G.	28	0, 7	91, 3	18, 3	0, 66	27, 7	180	108
24.	G. S.	40	0, 9	62, 9	6, 5	0, 56	11, 6	134	0

Fortsetzung Tabelle 6:

Nr.	Initialen	Harnstoff mg/dl	Kreatinin mg/dl	Kreatinin Clearance ml/min.	Lactat mg/dl	Pyruvat mg/dl	L/P Quotient	mittlerer Blutzucker mg/dl	Bufo- min mg/ml
25.	M. W.	36	0,8	187,2	25,7	0,73	35,2	135	22 322
26.	R. L.	22	1,1	80,5	14,3	1,17	12,3	232	246
27.	M. R.	21	0,9	63,8	12,0	1,00	12,0	121	0
28.	H. P.	91	1,5	44,7	16,2	0,47	34,5	80	474
29.	B. N.	35	1,1	62,8	21,2	1,78	11,9	143	182
30.	J. D.	15	1,1	67,2	12,2	0,99	12,4	186	257
31.	E. G.	33	0,9	109,5	17,2	1,00	17,2	220	106
32.	L. H.	11	1,0	146,8	26,0	0,61	42,7	178	0
33.	A. E.	43	0,8	79,2	18,9	0,68	27,8	226	94
34.	B. S.	43	0,8	71,8	15,2	0,94	16,2	264	39
35.	F. F.	32	0,9	75,4	18,4	0,73	25,2	154	93
36.	A. S.	64	1,1	49,2	18,4	0,96	19,2	183	451
37.	A. S.	21	1,0	47,5	30,6	0,89	34,3	196	33
38.	E. A.	54	1,4	55,6	41,0	0,85	48,2	204	91
39.	A. D.	43	1,0	72,6	20,8	0,92	22,6	239	57
40.	A. H.	59	1,5	39,8	34,8	0,53	65,7	226	730
41.	B. D.	38	0,9	84,4	30,4	1,82	16,7	186	0
42.	K. L.	38	1,4	64,1	13,7	0,94	14,5	305	0
43.	E. S.	48	1,0	54,5	30,3	0,81	37,4	134	0
44.	P. L.	32	1,3	66,4	14,1	1,13	12,5	138	98
45.	R. F.	43	1,4	75,9	24,4	1,38	17,7	218	0
46.	W. D.	21	1,1	137,8	34,4	0,52	66,1	274	100
47.	A. K.	43	1,4	43,8	26,4	1,00	26,4	218	296
48.	H. G.	20	1,1	66,3	16,6	0,61	27,2	122	33
49.	W. U.	37	1,0	94,8	11,6	0,54	21,5	165	189

Tabelle 7: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) bzw. Median ($\tilde{x}$) und unterste/oberste Dezile (DZ_1/DZ_2) sowie Signifikanz für Alter, Körpergewicht und blutchemische Analysen.

Parameter	Dimension	Kontrollgruppe n = 23		Phenforminggruppe n = 41		Buforminggruppe n = 49		Signifikanz		
		$\bar{x}$ bzw. $\tilde{x}$	$+s$ DZ_1-DZ_2	$\bar{x}$ bzw. $\tilde{x}$	$+s$ DZ_1-DZ_2	$\bar{x}$ bzw. $\tilde{x}$	$+s$ DZ_1-DZ_2	Kontroll/ Phenformin	Kontroll/ Buformin	Phenformin/ Buformin
Alter	Jahre	64,3	+ 15,8	61,3	+ 9,3	63,7	+ 9,5	n. s.	n. s.	n. s.
Körpergew.	kg	63,1	+ 10,5	72,2	+ 14,1	72,7	+ 16,8	p < 0,01	p < 0,01	n. s.
Harnstoff	mg/dl	27,0 ⁺	20,0-34,0	29,1	+ 16,9	35 ⁺	27,0-42,0	n. s.	n. s.	n. s.
Kreatinin	mg/dl	1,0 ⁺	0,7-1,1	1,07	+ 0,27	1,0 ⁺	0,95-1,1	n. s.	n. s.	n. s.
Kreatinin Clearance	ml/min.	64,5 ⁺	55,0-94,3	71,2 ⁺	60,4-82,1	74,4 ⁺	66,3-80,0	n. s.	n. s.	n. s.
Lactat	mg/dl	15,6	+ 3,2	16,7 ⁺	14,0-19,4	16,6 ⁺	14,5-19,0	n. s.	n. s.	n. s.
Pyruvat	mg/dl	0,69	+ 0,18	0,85 ⁺	0,73-0,93	0,73 ⁺	0,62-0,90	p < 0,01	n. s.	n. s.
L/P-Quotient		24,0	+ 7,4	22,4	+ 7,1	21,8 ⁺	18,1-26,7	n. s.	n. s.	n. s.
mittlerer Blutzucker	mg/dl	188,8	+ 49,8	190,0	+ 75,6	192,6	+ 58	n. s.	n. s.	n. s.
Biguanid	ng/ml	-	-	72,0 ⁺	54,0-102,0	93,0 ⁺	33,0-111,0	-	-	n. s.

⁺ Nicht normalverteilt nach Kolmogoroff-Smirnoff-Test

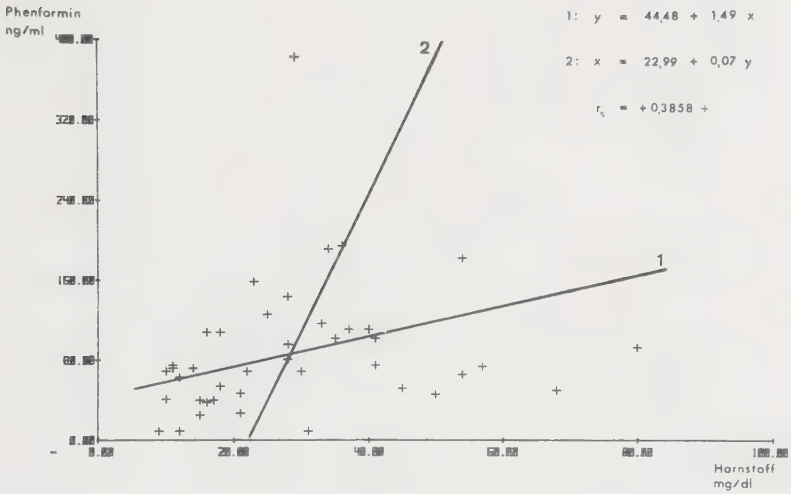


Abb 1: Abhängigkeiten zwischen den Phenformin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum,

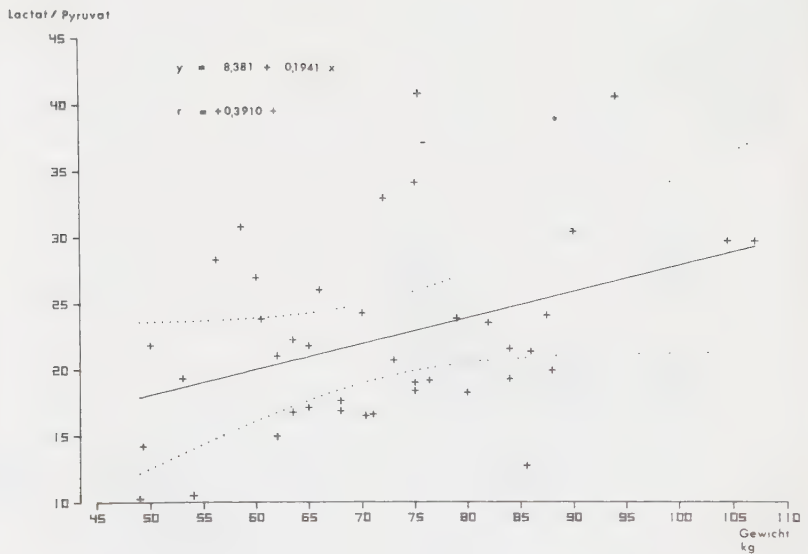


Abb. 2 : Abhängigkeiten zwischen den Lactat-Pyruvat-Quotienten und dem Körpergewicht bei denjenigen Patienten, welche Phenformin einnahmen.

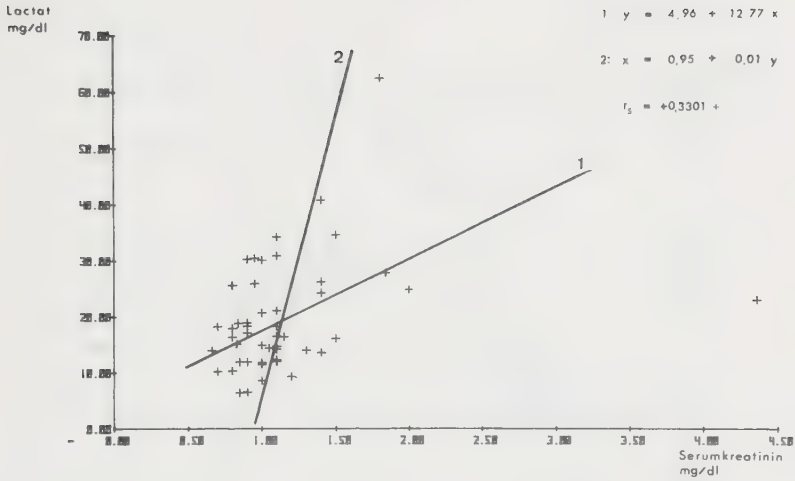


Abb. 3: Abhängigkeiten zwischen den Lactat-Spiegeln und den Kreatininspiegeln bei denjenigen Patienten, welche Buformin einnehmen.

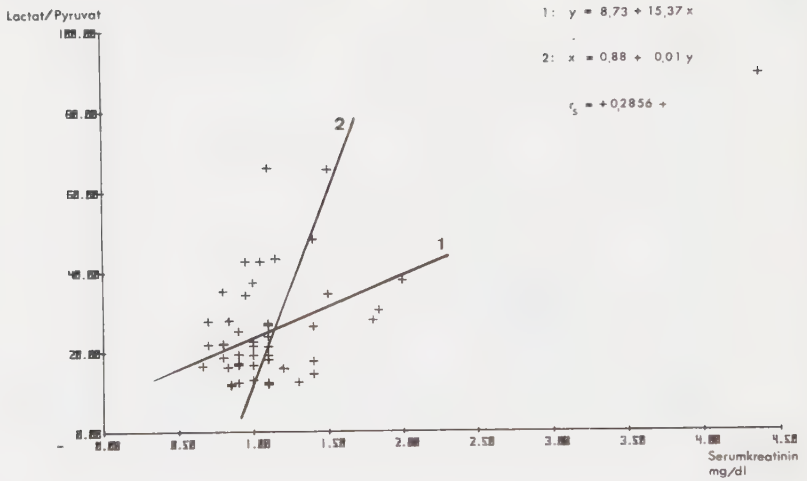


Abb. 4: Abhängigkeiten zwischen den Lactat-Pyruvat-Quotienten und den Serumkreatininkonzentrationen bei denjenigen Patienten, welche Buformin einnahmen.

Blutzucker - Tagesprofil
mg/dl

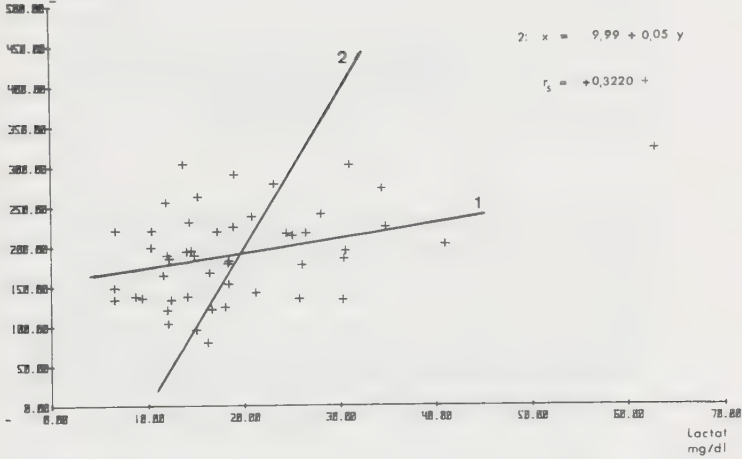


Abb. 5: Abhängigkeiten zwischen den Lactatspiegeln und den mittleren Blutzuckerkonzentrationen bei denjenigen Patienten, welche Buformin einnahmen.

Literatur

1. Alberti, K. G. , M. M. Nattrass
Lactic acidosis.
Lancet II (1977), 25
2. Alkalay, D. , L. Khemani, W. E. Wagner, M. F. Barlett
Pharmacokinetics of phenformin in man.
J. clin. Pharmacol. 15 (1975), 446
3. Appels, A. , R. Kattermann, H. Proschek, K. Hubrich,
H. Friedrichs, H. D. Söling, W. Creutzfeldt
Untersuchungen über die Wirkung von Diät, Tolbutamid und
Buformin, sowie deren Kombination auf Körpergewicht und
verschiedene Stoffwechselgrößen bei Diabetikern.
Diabetologia 4 (1968), 210
4. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
Strenge Indikationsstellung bei Biguanidanwendung.
Deutsches Ärzteblatt 74 (1977), 709
5. Assan, R. , Ch. Heuclin, J. R. Girard, F. LeMaire, J. R. Attali
Phenformin-induced lactic acidosis in diabetic patients.
Diabetes 24 (1975), 791
6. Beckmann, R.
Resorption und Verteilung im Gewebe und Ausscheidung von
1-Butylbiguanid- (C^{14}) -hydrochlorid.
Arzneimittelforschung 15 (1965), 761

7. Beckmann, R., G. Hübner
Zur Pharmakokinetik von 1-Butyl-biguanid-hydrochlorid
und einer Retard-Form dieser Substanz.
Arzneimittel-Forsch. 15 (1965), 765
8. Beckmann, R.
Über die Resorption und den biologischen Abbau von
1-(β -Phenyläthyl)-biguanid (Phenformin).
Diabetologia 3 (1967), 368
9. Beckmann, R.
The fate of biguanides in man.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (1968), 820
10. Beckmann, R.
Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide beim Menschen.
Arzneimittel-Forsch. 19 (1969), 628
11. Beckmann, R.
Concerning the effect of the biguanides on the lactate concentration
of the blood.
Diabetologia 6 (1970), 71
12. Beckmann, R.
Biguanide (Experimenteller Teil). In: Hsg.: Maske, H.:
Oral wirksame Antidiabetica.
Springer: Berlin-Heidelberg-New York (1971), 558

13. Beckmann, R., W. Lintz, E. Schmidt-Böthelt
Evaluation of a sustained release form of the oral
antidiabetic butylbiguanide (Silubin^R retard).
Europ. J. clin. Pharmacol. 3 (1971), 221
14. Bengtsson, K., B. Karlberg, S. Lindgren
Lactic acidosis in phenformin-treated diabetic.
Acta med. scand. 191 (1972), 203
15. Berg, G., F. Matzkies, D. Sailer
Nüchternwerte von Metaboliten des Kohlenhydrat- und
Fettstoffwechsels bei Gesunden und bei Patienten mit
Diabetes mellitus.
Fortschr. Med. 94 (1976), 1541
16. Bergmeyer, H. U.
Methoden der enzymatischen Analysen. Bd II
Verlag Chemie: Weinheim (1974), 1491
17. Bierbach, H., S. Busch
Letale Laktacidose unter Biguanidtherapie. Bericht über drei
Fälle.
Inn. Med. 4 (1977), 217
18. Blickens, D. A., S. J. Riggi
Some effects of 1-methyl-4-(3 methyl-5-isoxazolyl)pyridinium-
chloride and phenformin on carbohydrate and lipid metabolism
in mice.
Diabetes 18 (1969), 612

19. Böttermann, P., A. Souvatzoglou, U. Schweigert
Blutspiegel und Ausscheidung von Buformin-¹⁴C beim Menschen
nach intravenöser Gabe. In: Hsg.: Oberdisse, K., H. Daweke,
G. Michael: 2. Internationales Biguanid-Symposium.
Thieme: Stuttgart (1968)

20. Buess, H. J., M. J. Mikatsch, P. Wunderlich, W. Berger
Laktatazidose bei Diabetes mellitus.
Schweiz. Rundschau Med. 65 (1976), 406

21. Butt, H., J. Reitinger
Lactatacidose und Biguanidtherapie.
Med. Klin. 72 (1977), 708

22. Clavadetscher, P., P. Bischof, T. Wegmann
Lactat-Acidose nach Buformin-Medikation.
Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 238

23. Crockroft, D. W., M. H. Gault
Prediction of creatinine clearance from serum creatinin.
Nephron 16 (1976), 31

24. Cohen, R. D., J. D. Ward, A. J. S. Brain, C. R. Murry, T. M. Savege,
R. A. Iles
The relation between phenformin therapy and lactic acidosis.
Diabetologia 9 (1973), 43

25. Conlay, L. A., J. E. Loewenstein
Phenformin and lactic acidosis.
JAMA 235 (1976), 1575

26. Conlay, L. B., J. H. Karam, S. B. Martin, J. E. Loewenstein
Serum phenformin concentrations in patients with phenformin-associated lactic acidosis.
Diabetes 26 (1977), 628

27. Davison, M. B., W. R. Bozarth, D. R. Challoner, C. J. Goodner
Phenformin, hypoglycemia and lactic acidosis.
New Engl. J. Med. 275 (1966), 886

28. Dembo, A. J., E. B. Marliss, M. L. Halpern
Insulin therapy in phenformin-associated lactic acidosis.
Diabetes 24 (1975), 28

29. Ewy, G. A., R. C. Pabico, J. F. Maher
Lactate acidosis associated with phenformin therapy and localized tissue hypoxia.
Ann. intern. Med. 59 (1963), 878

30. Fajans, S. S., J. A. Moorhouse, H. Doorenbos, L. H. Louis, J. W. Conn
Metabolic effects of phenethylbiguanide in normal subjects and in diabetic patients.
Diabetes 9 (1960), 194

31. Falcone, A. B., R. L. Mao, E. Shrago
A study of the action of hypoglycemia producing biguanide and sulfonylurea compounds on oxydative phosphorylation.
J. Biol. Chem. 237 (1962), 904

32. Förster, H.
Die Bedeutung der Laktat-Azidose als mögliche Nebenwirkung bei Biguanid-Therapie.
Fortschr. Med. 94 (1976), 2065

33. Fulop, M. , H.D. Hoberman
Phenformin-associated metabolic acidosis.
Diabetes 25 (1976), 292

34. Gale, E. A. M. , R. B. Tattersall
Can phenformin-induced lactic acidosis be prevented?
Brit. med. J. 1976/2, 972

35. Gmeiner, R. , P. Hammerle
Laktatazidose bei mit Phenformin behandeltem Diabetes mellitus mit tödlichem Ausgang.
Wien. Klin. Wschr. 86 (1974), 400

36. Gottesbüren, H.
Akute Biguanid-Intoxikation: Suicidversuch mit Butylbiguanid.
Fortschr. Med. 91 (1973), 405

37. Grunst, J. , M. Teilken, H. Dobbelsstein, J. Eisenburg
Metabolische Wirkungen von Phenylaethylbiguanid (Phenformin) auf die hämoglobinfrei perfundierte Rattenleber.
Res. exp. Med. 159 (1972), 99

38. Grunst, J. , H. Dobbelsstein, W. Brinkmann, H. Edel
Laktatazidose nach Phenylaethylbiguanid (Phenformin).
Münchn. med. Wschr. 114 (1972), 1942

39. Guarnaccia, R. , P. Racine
Investigation on the specificity of an amperometric enzymatic sensor for L-lactate.
Biomed. Techn. 21 (1976), 189

40. Güttler, F., F. Bonde-Peterson, K. Kjeldsen
The influence of phenformin on blood lactic acid in normal
and diabetic subjects during exercise.
Diabetes 12 (1963), 420
41. Gutsche, H., L. Blumenbach, W. Losert, H. Wiemann
Plasmakonzentration und Elimination von ^{14}C -1-Butyl-
biguanid-HCl bei Diabetikern nach Einnahme der Substanz in
einer neuen Zubereitung.
Arzneimittel-Forsch. 26 (1976), 1227
42. Haas, T., D. Sailer, H. Flügel, H. Rupp, F. Matzkies
Laktat-Azidosis nach 5 tägiger Phenformin-Medikation.
Fortschr. Med. 94 (1976), 2074
43. Haeckel, R., H. Haeckel
Inhibition of gluconeogenesis from lactate by phenylethylbiguanide
in the perfused guinea pig liver.
Diabetologia 8 (1972), 117
44. Hermann, L. S.
Biguanides and lactate metabolism.
Danish Med. Bull. 20 (1973), 65
45. Hermann, L. S., E. Nathan, I. Ebbesen
The influence of phenformin on lactate metabolism in
diabetic patients in relation to hypoxia and exercise.
Acta med. Scand. 194 (1973), 111

46. Hesse, E. , G. Taubmann
Die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den
Zuckerstoffwechsel.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 142 (1929), 290

47. Heuclin, C. , R. J. Attali, J. R. Girard, R. Assan
Hyperphenforminemia, renal failure, lactic acidosis: Human
clinical condition, and experimental model in rats.
Diabetologia 10 (1974), 369

48. Jangaard, N. O. , J. N. Pereira, R. Pinson
Metabolic effects of the biguanides and possible mechanism
of action.
Diabetes 17 (1968), 96

49. Johnson, H. K. , C. Waterhouse
Lactic acidosis and phenformin.
Arch. intern. Med. 122 (1968), 367

50. Kreisberg, R. A.
Glucose metabolism in normal and obese subjects. Effect
of phenformin.
Diabetes 17 (1968), 481

51. Kreisberg, R. A. , L. F. Pennington, B. R. Bosbell
Lactate turnover and gluconeogenesis in normal and
obese humans.
Diabetes 19 (1970), 53

52. Kunz, F., F. Dienstl, H. Hörtnagl, F. Holzknacht, B. Lederer
Lactatacidose und akute Verbrauchskoagulopathie bei
Phenforminmedikation.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 1288
53. Losert, W., E. Schillinger, W. Kraaz, O. Loge, P. Jahn
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkungsweise der
Biguanide. 1. Mitteilung: Problemstellung - Versuche mit
hypoglykämisch wirkenden Biguaniddosen.
Arzneimittel-Forsch. 22 (1972), 1157
54. Luft, D., P. H. Müller
Laktazidose bei biguanidbehandelten Diabetikern.
Med. Welt 28 (1977), 378
55. MacGregor, G. A., P. A. Poole-Wilson, N. F. Jones
Phenformin and metabolic acidosis.
Lancet I 1972, 69
56. Mehnert, H., H. S. Sadow
The clinical use of the hypoglycaemic guanidine derivatives.
In: Ed.: Campbell, G. D.: Oral hypoglycaemic agents.
Academic Press: London - New York (1969), 247
57. Mehnert, H., G. Dietze, M. Haslbeck
Zwanzig Jahre orale Diabetestherapie.
Münchn. med. Wschr. 117 (1975), 1221
58. Mehnert, H.
Biguanid-induzierte Lactacidosen bei Diabetikern.
Münchn. med. Wschr. 119 (1977), 9

59. Milisci, R. E., J. Decherd, E. R. McFadden, W. J. Strader,
M. L. Nusynowitz
Phenformin-induced lactic acidosis.
Amer. J. med. sci. 265 (1973), 497

60. Miller, M.
Side effects of the biguanide therapy and the problem of lactic
acidosis. In: Hsg. : Oberdisse, K., H. Daweke, G. Michael:
2. Internationales Biguanid Symposium
Thieme: Stuttgart (1968), 147

61. Nattrass, M., P. G. Todd, L. Hinks, B. Lloyd, K. G. M. M. Alberti
Comperative effects of phenformin, metformin and glibenclamide
on metabolic rhythms in maturity-onset diabetics.
Diabetologia 13 (1977), 145

62. Ötting, F., W. Berger, T. Thomas, H. Talke
Elimination von Biguaniden bei eingeschränkter Nierenfunktion.
11. Tagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Braunlage/Harz 1976

63. Olivia, P. B.
Lactic acidosis
Amer. J. Med. 48 (1970), 209

64. Petrides, P., P. Schräpler
Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus
von Buformin.
Klin. Wschr. 44 (1966), 1209

65. Pomeranze, J., H. Fujiy, G. T. Mouratoff
Clinical report of a new hypoglycemic agent.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 95 (1957), 193

66. Pressman, B. C.
The effect of guanidine and alkylguanidines on the energy transfer reactions of mitochondria.
J. Biol. Chem. 238 (1963), 401
67. Racine, P., H. O. Klenk, K. Kochsiek
Rapid lactate determination with an electrochemical enzymatic sensor: clinical usability and comparative measurements.
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 13 (1975), 533
68. Ramachander, G., F. Finkelman, H. Li, J. M. Glassman, H. S. Sadow
Lactic acid tolerance in phenformin treated animals.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (1968), 653
69. Sachs, L.
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer: Berlin-Heidelberg-New York (1969)
70. Slotta, K. H., E. Tschesche
Über Biguanide . II. Die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanide.
Ber. dtsch. chem. Ges. 62 (1929), 1398
71. Schmidt, F. H.
Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander.
Klin. Wschr. 39 (1961), 1244

72. Söling, H. D. , G. Andreu-Kern, H. Werchau, W. Creutzfeldt
Die Wirkung einer Kombination von N_1 - β -Phenyläthyl-biguanid
(DBI, W 37) mit Insulin und Tolbutamid (D 860) auf den Stoff-
wechsel des Meerschweinchens.
Klin. Wschr. 39 (1961), 1080
73. Söling, H. D. , W. Werchau, W. Creutzfeldt
Untersuchungen zur Stoffwechselwirkung von blutzuckersenkenden
Biguaniden bei verschiedenen Tierspecies.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 244 (1963), 290
74. Söling, H. D. , D. Moshagen, E. Scutella, P. Kneer, W. Creutzfeldt
Die Wirkung von N_1 -n-Butylbiguanid auf den Stoffwechsel der
isolierten perfundierten Leber normaler und alloxan-diabetischer
Ratten.
Diabetologia 3 (1967), 318
75. Tilling, W. , G. Stein
Lactatacidose.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 2236
76. Ungar, G. , L. Freedman, S. L. Shapiro
Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 95 (1957), 190
77. Varma, S. K. , S. J. Heaney, W. G. Whyte, R. S. Walker
Hyperlactataemia in phenformin-treated diabetic.
Brit. med. J. 1972/1, 205

78. Williams, R. H. , D. F. Steiner
Summarization of studies relative to the mechanism of
phenethylbiguanide hypoglycemia.
Metabolism 8 (1959), 548
79. Wise, P. H. , M. Chapman, D. W. Thomas, A. R. Clarkson,
P. E. Harding, J. B. Edwards
Phenformin and lactic acidosis.
Brit. med. J. 1976/1, 70
80. Wittmann, P. , M. Haslbeck, W. Bachmann, H. Mehnert
Lactacidosen bei Diabetikern unter Biguanidtherapie.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 5
81. Zahlten, R. , B. Willms, H. D. Söling
Zur Wirkung von Biguaniden auf das Fettgewebe. In: Hsg.:
Oberdisse, K. , H. Daweke, G. Michael: 2. Internationales
Biguanid Symposium
Thieme: Stuttgart (1968), 55

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. G. Berg danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. med. D. Sailer danke ich herzlich für die vorbildliche und zeitintensive Betreuung und Beratung bei der Bearbeitung dieses Themas.

Herrn Dr. Hrstka, Firma Boehringer, Mannheim, danke ich für die Bestimmungen der Phenformin-Konzentrationen und Herrn Dr. Beckmann, Chemie-Grünenthal, Stolberg, für die Buformin-Analysen.

Lebenslauf

Am 20. November 1949 wurde ich als Sohn des Landwirts Nowschir-Khan Ganawal in Nigerrhan/Schinwar/Afghanistan geboren. Von 1955 bis zum Abitur 1967 besuchte ich die Rahman-Baba-Schule in Kabul.

Am 13. Oktober 1968 kam ich nach Deutschland und besuchte zunächst das Goethe-Institut in Iserlohn. Vom September 1969 bis Frühjahr 1970 belegte ich in Münster das Studienkolleg und legte am 12. März 1970 die Abschlußprüfung mit Erfolg ab. Im Anschluß daran studierte ich 2 Semester Chemie an der Universität Münster/Westfalen.

Im Sommersemester 1971 begann ich mit meinem Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und legte am 21. Februar 1972 das Vorexamen, am 5. Mai 1973 das Physikum und am 6. August 1976 das Staatsexamen ab. Seit April 1977 arbeite ich als Medizinalassistent im Krankenhaus Neustadt/Waldnaab.

Erlangen, den 20. Nov. 1977

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131 - 26197